



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 17 676 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 01 N 53/06**  
A 01 N 43/50

⑲ Aktenzeichen: 101 17 676.7  
⑳ Anmeldetag: 9. 4. 2001  
㉔ Offenlegungstag: 10. 10. 2002

㉑ Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

㉒ Erfinder:  
Sirinyan, Kirkor, Dipl.-Chem. Dr., 51467 Bergisch  
Gladbach, DE; Dorn, Hubert, Dr., 42115 Wuppertal,  
DE; Gilges, Martin, Dipl.-Chem. Dr., 50823 Köln, DE;  
Hansen, Olaf, Dr., 40764 Langenfeld, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤4 Dermal applizierbare flüssige Formulierungen zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren
- ⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft neue, hautverträgliche, dermal applizierbare flüssige Formulierungen, enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitären Insekten an Tieren.

DE 101 17 676 A 1

DE 101 17 676 A 1

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue, hautverträgliche, dermal applizierbare flüssige Formulierungen enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren.

**[0002]** Die Verwendung von topischen Formulierungen enthaltend Permethrin, (3-phenoxyphenyl) Methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, (CAS No [52645-53-1] zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist bekannt (vgl. z. B. WO 95/17 090, JP-07 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5 236 954 und US-5 074 252).

**[0003]** Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt, z. B. aus Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten sind bekannt z. B. aus Europäische Offenlegungsschriften Nr. 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 302 389; Deutsche Offenlegungsschriften Nr. 36 39 877, 37 12 307; Japanische Offenlegungsschriften Nr. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 049 371, 03 279 359, 03 255 072; US-Patentschriften Nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; PCT-Anmeldungen Nr. WO 91/17 659, 92/4965; Französische Anmeldung Nr. 2 611 114; Brasilianische Anmeldung Nr. 88 03 621. Die Verwendung von Spot-on-Formulierungen enthaltend Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten an Tieren ist ebenso bekannt (siehe beispielsweise WO 98/27 817, EP-A-682 869 und EP 0 976 328).

**[0004]** Im Stand der Technik wurden auch bereits Kombinationen von Permethrin mit Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten zur Bekämpfung von Parasiten beschrieben (vgl. z. B. CN-1 245 637, WO 00/54 591, US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803).

**[0005]** Der Nachteil der Spot-on-Formulierungen auf Permethrin-Basis liegt in der geringen Wirksamkeit gegen Zecken und Flöhe.

**[0006]** Spot-on-Formulierungen auf Basis von Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren weisen in der Regel sehr gute FlohWirksamkeit auf. Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie gegen Zecken unwirksam sind.

**[0007]** Die bislang bekannten Kombinationsformulierungen enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren sind leider zur Bekämpfung von Parasiten an Tieren, insbesondere Kleintieren, nicht gut geeignet. Sie erfordern den Einsatz von größeren Wirkstoffmengen und führen in vielen Fällen zu Hautirritationen. Permethrin ist eine stark aprotische Verbindung während Agonisten und Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren, insbesondere die Imidaclopridanaloga, protische Verbindungen sind. Es ist daher nicht einfach, eine dermal applizierbare flüssige Formulierung zu finden, die beide Wirkstoffe enthält und folgende Eigenschaften aufweist:

- gute Löslichkeit der Wirkstoffe
- gute Hautverträglichkeit
- geringe Toxizität
- geringe Hautpenetration (da die Wirkstoffe vorzugsweise nicht-systemisch wirken sollen)
- hohe Wirksamkeit.

**[0008]** Aus diesem Grunde war bislang für eine erfolgreiche Zecken- und Flohbekämpfung eine Doppelbehandlung der Tiere mit den besagten Spot-on-Formulierungen erforderlich. Aus ökologischen und ökonomischen Gründen ist es wünschenswert, diese Formulierungen durch solche zu ersetzen, die gut hautverträglich sowie toxikologisch unbedenklich sind und sich ferner bei einem kleinen Applikationsvolumen z. B. (0,1 ml/1.0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Tieres]) durch ihre gute Langzeitwirkung von mindestens drei bis vier Wochen, vor allem gegen Zecken und Flöhe, auszeichnen. Weiterhin sollte eine solche Formulierung in allen Klimazonen eine ausreichende Lagerungsstabilität aufweisen, üblicherweise mindestens drei Jahre z. B. in den herkömmlichen Spot-on-Tuben.

**[0009]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung einer haut- und umweltverträglichen, anwenderfreundlichen, gegen parasitierende Insekten, insbesondere gegen Zecken und Flöhe, wirksamen Formulierung für die dermale Applikation enthaltend Permethrin und Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten.

**[0010]** Diese Aufgabe wird durch die im folgenden beschriebenen erfindungsgemäßen Mittel gelöst.

**[0011]** Die vorliegende Erfindung betrifft

1. Mittel enthaltend,
  - a) 35-60 Gew.-% des Wirkstoffs Permethrin
  - b) 2.5-12.5 Gew.-% Imidacloprid oder Imidaclopridanalogon
  - c) 27.5-62.5 Gew.-% N-Methylpyrrolidon
  - d) 0-5 Gew.-% Wasser
  - e) 0-0.5 Gew.-% phenolische Antioxidantien und
  - f) 0-0.5 Gew.-% organische Säuren.

**[0012]** Die Angaben in Gewichtsprozent beziehen sich auf das Gesamtgewicht.

**[0013]** Die erfindungsgemäßen Mittel sind üblicherweise flüssig und eignen sich für die dermale Applikation, insbesondere als sogenannte Pour-on- oder Spot-on-Formulierungen.

**[0014]** Die ektoparasitizide Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Mittel enthaltend Permethrin in Kombination mit Imidacloprid oder einem Imidacloprid-Analogon liegt überraschenderweise höher als von den Wirkungen der Einzel-

komponenten zu erwarten war. Durch Anwendung dieser Mittel können daher die Aufwandmengen an Wirkstoff reduziert sowie die Langzeitwirkung erhöht werden. Ihre Anwendung bringt demzufolge ökonomische und ökologische Vorteile.

[0015] Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich hervorragend für den Einsatz bei der Parasitenbekämpfung.

[0016] Als Parasiten seien genannt:

Aus der Ordnung der Anoplura z. B. Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

aus der Ordnung der Mallophaga z. B. Trimenopon spp., Menopon spp., Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalinae spp., Bovicola spp.;

aus der Ordnung der Diptera z. B. Aedes spp., Culex spp., Simulium spp., Phlebotomus spp., Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp., Muscina spp., Haemato-bosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp., Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmero-myia spp., Cordylobia spp., Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinocentrus spp., Melophagus spp., Hippo-bosca spp.

Aus der Ordnung der Siphonaptera z. B. Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp., Ceratophyllus spp., Pulex spp.

Aus der Ordnung der Metastigmata z. B. Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

aus der Ordnung der Mesostigmata z. B. Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.

Aus der Ordnung der Prostigmata z. B. Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

aus der Ordnung der Astigmata z. B. Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., Cytodites spp., Lamino-sioptes spp.

[0017] Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich insbesondere bei der Bekämpfung von Ektoparasiten, vorzugsweise von Zecken und/oder Flöhen, an Tieren, insbesondere warmblütigen Tieren. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Mittel bei Kleintieren eingesetzt. Unter Kleintieren werden hier insbesondere Hunde, Katzen und andere warmblütige Tiere, die nicht größer als Hunde sind, verstanden. Besonders bevorzugt wurden die erfindungsgemäßen Mittel bei Hunden und Katzen eingesetzt.

[0018] Da die behandelten Tiere in der Regel auch eine gewisse Menge des eingesetzten Mittels in der Umgebung verteilen, z. B. durch Reibung oder mit Debris, tritt die Wirkung der erfindungsgemäßen Mittel gegebenenfalls nicht nur direkt am Tier sondern auch in entsprechendem Maße in deren Umgebung ein.

[0019] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen können alle üblichen Isomerenmischungen des Permethrin-Wirkstoffes eingesetzt werden. Die bevorzugte Isomerenmischung besteht aus 35–45% cis- sowie 55–65% trans-Permethrin. Die besonders bevorzugte Isomerenmischung besteht aus 37,5–42,5% cis- sowie 57,5–62,5% trans-Permethrin.

[0020] Die Permethrin-Mengen im erfindungsgemäßen Mittel können zwischen 35–60% breit variiert werden. Bevorzugt werden Mengen im Bereich 45–60%, besonders bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Mittel Permethrin im Bereich 47,5–55%.

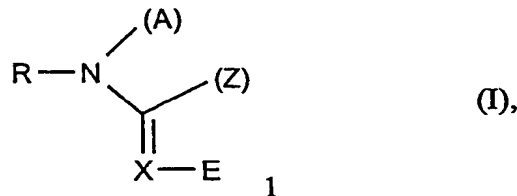
[0021] Die Mengen an Imidacloprid oder Imidacloprid-Analogon können zwischen 2,5–12,5% ebenso breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 5,0–10,0% zu bevorzugen sind. Besonders bevorzugt wird Imidacloprid oder das Imidacloprid-Analogon in den erfindungsgemäßen Mitteln in Mengen im Bereich 7,5–10% eingesetzt.

[0022] Selbstverständlich können die besagten Formulierungen noch weitere geeignete Wirkstoffe enthalten.

[0023] Als Beispiele seien wachstumshemmende Wirkstoffe und Synergisten genannt Pyriproxyfen {2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)-ethoxy]-pyridine CAS Nr.: 95737-68-1}, Methopren [(E,E)-1-methylethyl 11-methoxy-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate CAS Nr.: 40596-69-8] und Triflumuron {2-chloro-N-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]carbonyl]benzamide CAS Nr.: 64628-44-0}

[0024] Als Agonisten oder Antagonisten der nicotinergen Acetylcholinrezeptoren von Insekten seien vorzugsweise die Imidaclopridanaloga genannt.

[0025] Unter Imidaclopridanaloga sollen Verbindungen der Formel (I) verstanden werden:



in welcher

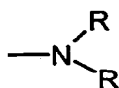
R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Reste der Gruppe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl oder Heteroarylalkyl steht;

A für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Wasserstoff, Acyl, Alkyl, Aryl steht oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest Z verknüpft ist;

E für einen elektronenziehenden Rest steht;

X für die Reste -CH= oder =N- steht, wobei der Rest -CH= anstelle eines H-Atoms mit dem Rest Z verknüpft sein kann;

Z für eine monofunktionelle Gruppe aus der Reihe Alkyl, -O-R, -S-R,



steht,

oder für eine bifunktionelle Gruppe steht, die mit dem Rest A oder dem Rest X verknüpft ist.

**[0026]** Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher die Reste folgende Bedeutung haben:

R steht für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl.

Als Acylreste seien genannt Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, (Alkyl-)-(Aryl-)-phosphoryl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Alkyl seien genannt C<sub>1-10</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1-4</sub>-Alkyl, im einzelnen Methyl, Ethyl, i-Propyl, sec.- oder t-Butyl, die ihrerseits substituiert sein können.

Als Aryl seien genannt Phenyl, Naphthyl, insbesondere Phenyl.

Als Aralkyl seien genannt Phenylmethyl, Phenethyl.

Als Heteroaryl seien genannt Heteroaryl mit bis zu 10 Ringatomen und N, O, S insbesondere N als Heteroatomen. Im einzelnen seien genannt Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Benzthiazolyl.

Als Heteroarylalkyl seien genannt Heteroarylmethyl, Heteroarylethyl mit bis zu 6 Ringatomen und N, O, S, insbesondere N als Heteroatomen.

Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie

Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo (-SO<sub>3</sub>H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl sowie Heteroarylamino und Heteroarylalkylamino wie Chlorpyridylamino und Chlorpyridylmethylamino.

A steht besonders bevorzugt für Wasserstoff sowie für gegebenenfalls substituierte Reste aus der Reihe Acyl, Alkyl, Aryl, die bevorzugt die bei R angegebenen Bedeutungen haben. A steht ferner für eine bifunktionelle Gruppe. Genannt sei gegebenenfalls substituiertes Alkyl mit 1-4, insbesondere 1-2 C-Atomen, wobei als Substituenten die weiter oben aufgezählten Substituenten genannt seien und wobei die Alkylengruppen durch Heteroatome aus der Reihe N, O, S unterbrochen sein können.

A und Z können gemeinsam mit den Atomen, an welche sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei Alkyl der N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

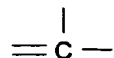
Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Hexahydro-1,3,5-triazin, Morpholin genannt, die gegebenenfalls bevorzugt durch Methyl substituiert sein können.

E steht für einen elektronenziehenden Rest, wobei insbesondere NO<sub>2</sub>, CN, Halogenalkylcarbonyl wie 1,5-Halogen-C<sub>1-4</sub>-carbonyl, insbesondere COCF<sub>3</sub> genannt seien.

X steht für -CH= oder -N=

Z steht für gegebenenfalls substituierte Reste Alkyl, -OR, -SR, -NRR, wobei R und die Substituenten bevorzugt die oben angegebene Bedeutung haben.

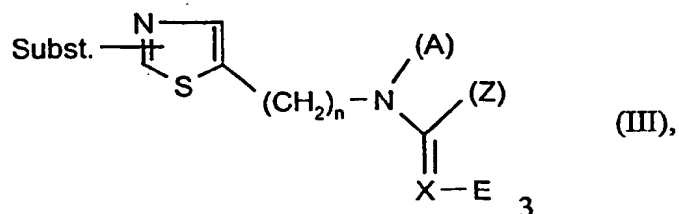
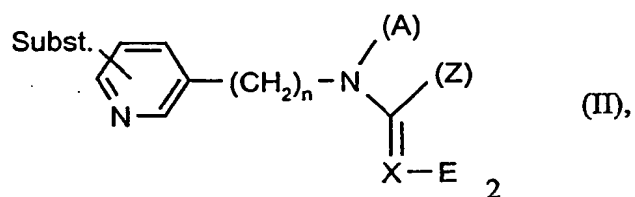
Z kann außer dem obengenannten Ring gemeinsam mit dem Atom, an welches es gebunden ist und dem Rest



an der Stelle von X einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring bilden. Der heterocyclische Ring kann weitere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Heterogruppen enthalten. Als Heteroatome stehen vorzugsweise Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff und als Heterogruppen N-Alkyl, wobei die Alkyl oder N-Alkyl-Gruppe vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthält. Als Alkyl seien Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl genannt. Der heterocyclische Ring enthält 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder.

Als Beispiele für den heterocyclischen Ring seien Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Hexamethylenimin, Morpholin und N-Methylpiperazin genannt.

**[0027]** Als ganz besonders bevorzugt erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen seien Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) genannt:

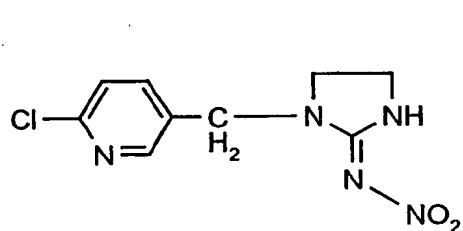


in welchen

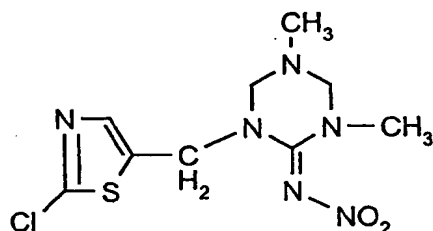
n für 1 oder 2 steht,

Subst. für einen der oben aufgeführten Substituenten, insbesondere für Halogen, ganz besonders für Chlor, steht, A, Z, X und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,

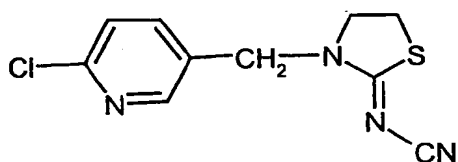
[0028] Im einzelnen seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen (Imidacloprid und Analoga) genannt:



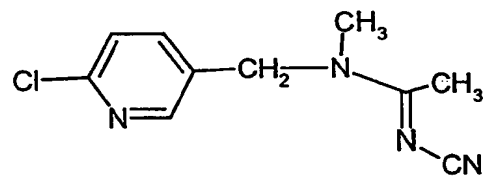
Imidacloprid



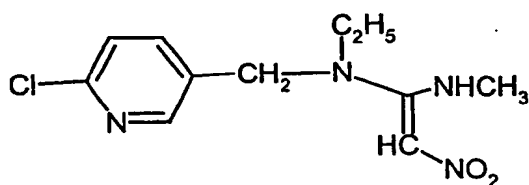
AKD 1022



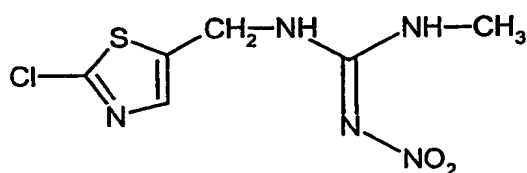
Thiacloprid



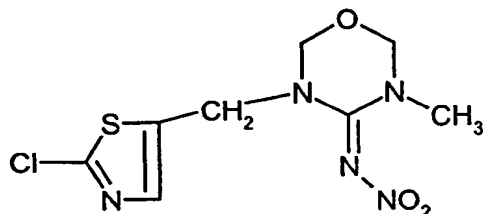
Acetamiprid



Ti 304



Ti 435



Thiamethoxam

[0029] Die Antioxidantien-Mengen können im Bereich 0–0,5% breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 0,05–0,25% zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich 0,05–0,15% werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel besonders bevorzugt eingesetzt. Es kommen alle üblichen Antioxidantien in Frage, bevorzugt phenolische Antioxidantien wie z. B. Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

[0030] Die Menge an organischen Säure kann im Bereich 0–0,5% breit variiert werden, wobei Mengen im Bereich 0,05–0,25% zu bevorzugen sind. Mengen im Bereich 0,05–0,15% werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel besonders bevorzugt eingesetzt. Zum Einsatz in den erfindungsgemäßen Mitteln eignen sich alle pharmazeutisch verträglichen organischen Säuren, wie z. B. Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure und Apfelsäure. Besonders bevorzugt sind die organischen Säuren Citronensäure und Apfelsäure. Ganz besonders bevorzugt ist Citronensäure. Ihre Menge kann insbesondere im Bereich 0,05 bis 0,25 breit variiert werden. Wobei die Mengen im Bereich 0,075–0,15% wiederum besonders bevorzugt werden.

[0031] Neben den oben aufgeführten Bestandteilen können die erfindungsgemäße Mittel weitere übliche, pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien beispielsweise genannt: Spreitmittel und Tenside.

[0032] Spreitmittel sind beispielsweise spreitende Öle wie Adipinsäure-di-2-ethylhexylester, Isopropylmyristat, Dipropylenglykolphelargonat, cyclische und acyclische Silikonöle, wie Dimetikone und ferner deren Co- und Terpolymerisate mit Ethylenoxid, Propylenoxid und Formalin, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

[0033] Als Tenside seien genannt: Nichtionogene Tenside, z. B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether; ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin; anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz; kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

[0034] Die erfindungsgemäßen Mittel können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in dem man die Wirkstoffe unter Rühren mit den weiteren Bestandteilen vermischt und eine Lösung herstellt. Diese kann gegebenenfalls filtriert werden. Zur Abfüllung eignen sich beispielsweise Kunststoffuben.

[0035] Die erfindungsgemäßen Flüssigformulierungen zeichnen sich durch ihre hervorragende Lagerungsstabilität von mindestens drei Jahren in allen Klimazonen aus. Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit kann das Applikationsvolumen klein gehalten werden. Die bevorzugten Applikationsvolumina liegen bei 0,075–0,25 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Kleintieres], vorzugsweise 0,1–0,15 ml/1,0 kg [Körpergewicht des zu behandelnden Kleintieres].

[0036] Sie eignen sich hervorragend zum Abfüllen und Ausbieten in lagerungskritischen Behältern, wie z. B. der "Single dose Polypropylenkunststoffuben" der Wandstärke von 300–500 µm und des Abfüllvolumens 1,0 bis 4,0 ml.

[0037] Die erfindungsgemäßen Mittel sind weiterhin ausgezeichnet hautverträglich und weisen eine geringe Toxizität auf.

[0038] Schließlich sind sie aufgrund ihrer biologischen Abbaubarkeit umweltverträglich.

#### Beispiele

#### Beispiel 1

[0039] Eine homogene Spot-on-Lösung bestehend aus 45 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil

# DE 101 17 676 A 1

10 g Imidacloprid (1-[(6-Chlor-3-pyridinyl)methyl]-N-nitro-2-imidazolidinium) der Fa. Bayer AG  
44,8 g N-Methylpyrrolidon  
0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

5

## Beispiel 2

[0040] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
45 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
10 g Imidacloprid  
40,8 g N-Methylpyrrolidon  
4,0 g Wasser  
0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT

10

15

## Beispiel 3

[0041] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
45 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
10 g Ti 435, Chlothianidine Fa. Takeda AG  
44,8 g N-Methylpyrrolidon  
0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT

20

## Beispiel 4

[0042] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
45 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
10 g Diaclofen der Fa. Novartis AG  
44,8 g N-Methylpyrrolidon  
0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT

25

30

## Beispiel 5

[0043] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
45 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
7,5 g Imidacloprid  
43,3 g N-Methylpyrrolidon  
4,0 g Wasser  
0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT

35

40

## Beispiel 6

[0044] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
47,5 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
10,0 g Imidacloprid  
38,3 g N-Methylpyrrolidon  
4,0 g Wasser  
0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT (Butylhydroxytoluol)

45

50

## Beispiel 7

[0045] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
47,5 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
10 g Imidacloprid  
42,3 g N-Methylpyrrolidon  
0,1 g Citronensäure  
0,1 g BHT

55

60

## Beispiel 8

[0046] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
45 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
8 g Imidacloprid  
46,8 g N-Methylpyrrolidon

65

0,1 g Milchsäure  
0,1 g BHT

## Beispiel 9

[0047] Eine homogene Spot on Lösung bestehend aus  
45 g Permethrin mit 40% cis und 60% trans-Isomerenanteil  
8 g Imidacloprid  
46,8 g N-Methylpyrrolidon  
0,1 g Milchsäure  
0,1 g Butylhydroxyanisol

## A. Wirksamkeit gegen Flöhe am Hund

## Ctenocephalides felis

[0048] An den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen Ctenocephalides felis pro Hund infestiert. Dabei werden die Flöhe auf den Nacken des Tieres ausgebracht.

[0049] Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Flöhen gesucht wird. Die Zahl der lebenden Flöhe wird protokolliert.

[0050] Nach der Zählung der Flöhe werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel gemäß der Beispiele 1 bis 9 werden den Tieren dermal als Spot-on bei einer Applikationsmenge von 0,1 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

[0051] Am Tag 1 werden alle Hunde auf lebende Flöhe überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten.

[0052] Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit ca. 100 adulten, nüchternen Ctenocephalides felis pro Hund reinfestiert. Jeweils einen Tag nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende Flöhe kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert.

[0053] Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 1 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit > 95% festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3-4 Wochen anhält.

[0054] Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Flöhe KG} - \text{Ø Anzahl Flöhe BG}}{\text{Ø Anzahl Flöhe KG}} \times 100$$

KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

[0055] Die Arzneimittel gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 9 in einer Dosierung von 0,1 ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen Ctenocephalides felis als hochwirksam.

## B. Wirksamkeit gegen Zecken (Rhipicephalus sanguineus) am Hund

[0056] Jeweils an den Tagen -4 und -1 werden Hunde mit 2% Rompun® (Bayer AG, Wirkstoff Xylazinhydrochlorid) (0,1 ml/kg Körpergewicht) sediert. Nachdem alle Hunde sediert sind (nach ca. 10-15 Minuten) werden sie in Transportboxen überführt und 50 Rhipicephalus sanguineus (25 ♀, 25 ♂) pro Hund auf den Nacken des Tieres ausgebracht. Die Tiere werden nach ca. 1½ Stunden wieder aus der Transportkiste in den Käfig gesetzt.

[0057] Am Tag 0 wird der Infestationserfolg am Hund überprüft, indem am wachen Tier nach Zecken gesucht wird. Intensiv wird dabei gesucht im Kopf und Ohrenbereich inkl. Ohrenfalte, im Bereich des Nackens, am Unterbauch, an der Unterbrust, an der seitlichen Flanke sowie zwischen den Zehen und an den Gliedmaßen. Die Zahl der angesogenen lebenden Zecken wird protokolliert. Tote Zecken werden entfernt.

[0058] Nach der Zählung der Zecken werden die Tiere behandelt. Die Hunde der Kontrollgruppe werden nicht behandelt. Die zu prüfenden Arzneimittel werden den Tieren dermal als Spot-on verabreicht. Die Applikation erfolgt einmalig am Tag 0. Es werden nur klinisch gesunde Tiere verwendet.

[0059] Am Tag 1 und Tag 2 werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken überprüft. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten festgehalten. Am Tag 2 werden alle lebenden und toten Zecken vom Hund entfernt.

[0060] Am Tag 7, 14, 21 und 28 werden alle Hunde mit jeweils 50 Rhipicephalus sanguineus (25 ♀, 25 ♂) pro Hund reinfestiert. Jeweils einen und zwei Tage nach Reinfestation werden alle Hunde auf lebende und tote angesogene Zecken kontrolliert. Die Ergebnisse werden in den Rohdaten protokolliert. Am zweiten Tag nach Reinfestation werden alle lebenden und toten Zecken vom Hund entfernt.

[0061] Eine Formulierung wird als hochwirksam erachtet, wenn am Tag 2 und jeweils am zweiten Tag nach Reinfestation eine Wirksamkeit > 90% festgestellt wird und diese Wirkung über mindestens 3 Wochen anhält.

[0062] Für die Berechnung der Wirksamkeit wird eine modifizierte Formel nach Abbott benutzt:

$$\text{Wirksamkeit \%} = \frac{\text{Ø Anzahl Zecken KG} - \text{Ø Anzahl Zecken BG}}{\text{Ø Anzahl Zecken KG}} \times 100$$



KG: Kontrollgruppe

BG: Behandlungsgruppe

[0063] Die Arzneimittel in einer Dosierung gemäß den Formulierungsbeispielen 1 bis 9 von 0,1 ml/kg als Spot on appliziert, erwiesen sich gegen *Rhipicefalus sanguineus* als hochwirksam.

5

## Patentansprüche

1. Mittel enthaltend,
  - a) 35–60 Gew.-% des Wirkstoffs Permethrin
  - b) 2.5–12.5 Gew.-% Imidaclorid oder Imidaclopridanalogon
  - c) 27.5–62.5 Gew.-% N-Methylpyrrolidon
  - d) 0–5 Gew.-% Wasser
  - e) 0–0.5 Gew.-% phenolische Antioxidantien und
  - f) 0–0.5 Gew.-% organische Säuren.
2. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man aus Permethrin und Imidacloprid oder Imidacloprid-Analogon mit den übrigen Bestandteilen unter Rühren vermischt und eine Lösung herstellt.
3. Verwendung des Mittels gemäß Anspruch 1, zur Bekämpfung von Parasiten an Tieren.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an warmblütigen Tieren.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an Hunden.
6. Verwendung gemäß Anspruch 4, zur Bekämpfung von Zecken und/oder Flöhen an Katzen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -